

(19) 日本国特許庁 (J.P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-165613

(43) 公開日 平成7年(1995)6月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/04	B			
9/00	V			
38/22	A E E			
		A 6 1 K 37/ 24	A E E	
		37/ 26		
審査請求 未請求 請求項の数11 F D (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平6-155456

(22) 出願日 平成6年(1994)6月15日

(31) 優先権主張番号 特願平5-284423

(32) 優先日 平5(1993)10月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 592088426

有限会社ドット

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(72) 発明者 柳川 明

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(54) 【発明の名称】 経鼻吸収薬物用キャリアおよび生理活性ペプチド組成物

(57) 【要約】

【目的】 生理活性ペプチド組成物用キャリアならびに生理活性ペプチドを該キャリアに均一に分散、付着結合させた生理活性ペプチド組成物を提供する。

【構成】 平均粒子径が250μm以下であるヒドロキシアパタイトからなる経鼻吸収薬物用キャリア。生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径が250μm以下であるヒドロキシアパタイトからなるキャリアに均一に分散、付着結合してなるインシュリン組成物。かかる組成物は、経鼻投与粉末組成物として使用される。

B11

【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均粒子径が $250\mu\text{m}$ 以下であるヒドロキシアバタイトからなる経鼻吸収薬物用キャリア。

【請求項2】 経鼻吸収薬物が生理活性ペプチドである請求項1記載のキャリア。

【請求項3】 生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下であるヒドロキシアバタイトからなるキャリアに均一に分散、付着結合させた生理活性ペプチド組成物。

【請求項4】 安定化剤としてアスパラギン酸を含有する、請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項5】 生理活性ペプチドが、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである、請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項6】 ペプチドホルモンが、カルシトニンまたはインシュリンである、請求項5記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項7】 カルシトニンを平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下のヒドロキシアバタイトに均一に分散、付着結合させた、請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項8】 インシュリンを平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下のヒドロキシアバタイトに均一に分散、付着結合させた、請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項9】 鼻腔内投与の粉末製剤の形態にある、請求項3ないし8のいずれか1項記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項10】 カルシトニンを平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下のヒドロキシアバタイトに均一に分散、付着結合させた、請求項9記載の鼻腔内投与生理活性ペプチド組成物。

【請求項11】 インシュリンを平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下のヒドロキシアバタイトに均一に分散、付着結合させた、請求項9記載の鼻腔内投与生理活性ペプチド組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生理活性ペプチド組成物に関し、特にペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパク等の生理活性ペプチド組成物に係り、詳細には、例えば鼻腔内投与（経鼻投与）に際し、製剤の安定性に優れ、かつ体内吸収性に優れた生理活性ペプチド組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】カルシトニン、インシュリン等をはじめとする生理活性ペプチドは、その特異的生理活性を示すゆえ、種々の医薬用途として治療の現場で使用されている高分子化合物である。しかしながらこれら生理活性ペプチドは、消化管内のプロテアーゼにより分解を受けたり、高分子量で極性が高いため、そのままでは腸管粘膜からはほとんど吸収されず、したがって経口投与が困難

であり、これら薬物の投与方法としては注射投与に限られている。ところで、このような投与方法は、患者にとって注射部位での疼痛を与え、好ましいものではなく、また通常の間隔で投与を行なう場合には患者に著しい苦痛を与える。したがって、安全、かつ頻回に投与するためには簡便であり、自己投与可能な非注射的投与方法の開発が望まれている。

【0003】かかる投与方法のひとつとして、例えば、カルシトニンについては、フッ化炭化水素を噴射剤とする粉末懸濁剤の鼻吸入用エアゾール剤が開発されている。さらには、経鼻投与方法として鼻内投与液剤として鼻内スプレー剤の開発も検討され、カルシトニンに吸収促進剤としての界面活性剤を配合した製剤も提案されている。また最近に至り、カルシトニンを多糖類セルロースに吸着させて、吸収性を向上させた経鼻投与型粉末剤のいくつかも提案されている。このように最近積極的に検討が加えられている経鼻投与方法を考えた場合、投与部位である鼻腔の鼻粘膜固有層には静脈叢が発達しており、薬物はこの鼻粘膜をとおして吸収され、全身循環系に入ることより、経口投与が困難な薬物である生理活性ペプチドの投与方法として優れたものであり、種々の製剤適用例が提案されてはいるものの、これまでの製剤例では、薬物の吸収性あるいは局所刺激性の点で十分なものとはいえず、いまだ実用化に至ったものはない。

【0004】

【発明が解決しようとする問題点】本発明者は、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドについて、吸収性が良く、また刺激性のない経鼻投与製剤を開発すべく検討を加えた。すなわち本発明は、これまでに提案されている経鼻投与製剤と比較し、生体利用能（バイオアベイラビリティ）の点で優れた鼻腔内投与組成物を提供することを課題とする。本発明者は、かかる課題を解決すべく鋭意検討した結果、カルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを、これまで経鼻投与製剤のキャリアとして検討されていなかった特定のキャリアに均一に分散、付着結合させた組成物を、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、有効な臨床的治療が可能であることを見いだした。すなわち、本発明者は、本発明が提案する特殊なキャリアにカルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを分散、付着結合させる技術により、標準的注射投与で得られるのと同等以上のバイオアベイラビリティが得られることを見だし本発明を完成させるに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】しかして本発明の第一の目的は、経鼻吸収薬物用キャリアの提供にあり、具体的には、平均粒子径が $250\mu\text{m}$ 以下であるヒドロキシアバタイトからなる経鼻吸収薬物用キャリアの提供にある。この場合、経鼻吸収される薬物としては、経鼻吸収可能なすべての薬物が適用され、なかでも好ましくは、

生理活性ペプチドが挙げられる。さらに本発明の第二の目的は、生理活性ペプチド組成物の提供にあり、具体的には、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径250 μ m以下のヒドロキシアパタイトであるキャリアに均一に分散、付着結合してなる生理活性ペプチド組成物が提供される。すなわち、本発明の別の目的は、特に鼻腔内投与可能な生理活性ペプチド組成物の提供にあり、具体的には、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径250 μ m以下のヒドロキシアパタイトに均一に分散、付着結合してなる、鼻腔内投与生理活性ペプチド組成物が提供され、かかる組成物は粉末製剤として好ましく提供される。

【0006】本発明における、生理活性ペプチドを均一に分散、付着・結合させるキャリアとしてのヒドロキシアパタイトは、動物の骨や歯の無機質の主成分であり、これまで医療用途としてはセラミック素材の人口骨の表面コーティング成分等として使用されていたものの、経鼻投与製剤のキャリアとしての適用はこれまでなら検討されていなかったものである。今回、本発明者らによってはじめて経鼻ルートでの製剤投与キャリアとなり得ることが見いだされた。すなわち、ヒドロキシアパタイトの多孔質性を利用し、その平均粒子径が250 μ m以下のものは、キャリアとしてそこに生理活性ペプチドを封じ込めることにより経鼻製剤とし、鼻腔内に投与すれば、鼻粘膜よりこれら生理活性ペプチドが効率よく吸収されることを見いだした。

【0007】従来検討されている鼻腔内投与製剤におけるキャリアは、有効成分の生体内吸収性のためには水溶性のキャリアがよいと考えられ検討されていたものの、本発明者の知見によれば、必ずしも水溶性のキャリアが良いものとは認められず、本発明のキャリアであるヒドロキシアパタイトの如く水に溶解しないキャリアに有効成分を均一に分散、付着・結合させ、経鼻投与しても良好な結果が得られることが判明した。かかるヒドロキシアパタイトとしては、乾式合成法あるいは湿式合成法で得た合成ヒドロキシアパタイトおよび生体の骨や歯から有機物を除いた生体ヒドロキシアパタイトのいずれもが使用できる。

【0008】

【作用】本発明の有効成分である生理活性ペプチドとしては、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである。かかる使用可能な生理活性ペプチドとしては、例えば、ペプチドホルモン、例えばバトホルモン（副甲状腺ホルモン）、カルシトニン、インシュリン、アンギオテンシン、グルカゴン、ガストリン、セクレチリン、成長ホルモン、プロラクチン（黄体刺激ホルモン）、ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）、サイロトロピックホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、バソプレシン、オキシトシン、プロチレリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、コルチコトロ

ピン、ソマトロピン、チロトロピン（甲状腺刺激ホルモン）、ソマトスタチン（成長ホルモン刺激因子）、G-CSF、エリスロポエチン、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）等である。また、インターフェロン、インターロイキン、ウロキナーゼ、リゾチーム、ワクチン等もあげることができる。これら生理活性ペプチドは、上記したものに限定されず、経鼻投与可能なものであれば本発明の組成物とすることができることはいうまでもない。

【0009】上述の生理活性ペプチドのなかでも、ペプチドホルモンが特に好ましく、これらのペプチドホルモンのなかでは、カルシトニン、インシュリン、ソマトスタチンが望ましく、インシュリン、カルシトニンがとりわけ好ましい。カルシトニンとしては、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ウシカルシトニン、エル（ウナギ）カルシトニン等があげられ、これらのカルシトニンはいずれも天然に存在する、抽出可能なものであり、市販されている。これらカルシトニンにあっては、その安定性がエルカルシトニン—ヒトカルシトニン—サケカルシトニンの順であるといわれているが、比較的安定性の悪いといわれているサケカルシトニンについてさえも、本発明の特殊なキャリアに分散、付着結合させ本発明の組成物とすることにより、例えばバイオアベイラビリティおよび血中有効濃度が極めて良好であることが判明した。したがって、いわゆる市販のカルシトニンは、本発明で使用する生理活性ペプチドとして最も適したものである。

【0010】したがって、本発明の最も好ましい具体的な態様としては、インシュリンの有効投与量を、ヒドロキシアパタイトであるキャリアに均一に分散、付着結合してなる生理活性ペプチド粉末組成物を提供することにある。さらに本発明の別の最も好ましい具体的な態様としては、カルシトニンの有効投与量を、ヒドロキシアパタイトであるキャリアに均一に分散、付着結合してなる生理活性ペプチド粉末組成物を提供することにある。該組成物を鼻腔内投与組成物として使用することにある。

【0011】本発明の組成物に含有される生理活性ペプチドの有効投与量としての使用量は、選択すべき個々の活性物質（例えば、カルシトニンであれば、その相対活性力価、インシュリンであればインシュリン単位）、処置すべき対象疾患、所望の投与回数、必要とする個々の治療効果等によって異なる。本発明の組成物を鼻腔内投与により使用する場合には、例えば、該活性物質を含有している製剤の治療効果を既知の他の製剤とのバイオアベイラビリティとの比較において決定することができる。例えばインシュリンを例にとってみれば、糖尿病に使用する場合には、初期には1回4～20インシュリン単位を皮下注射し、維持量としては通常1日4～100単位を使用し、極量としては1日800単位とされて

いる。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、4～100単位のインシュリンを用いればよい。

【0012】またカルシトニンの場合には、従来カルシトニン、例えばサケカルシトニンによる治療を、筋肉内注射により行なう場合、約50ないし100MRC(IU)単位の個別用量が約1回×日ないし約3回×週の割合で適用されている。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、約50ないし約400MRC単位、更に好ましくは約100ないし約200MRC単位の用量を約1回×日ないし約3回×週の割合で投与して治療するのが適当である。上記用量は1回の適用で投与すること、すなわち、約50ないし約400MRC単位、好ましくは約100ないし約200MRC単位のカルシトニンからなる1回鼻腔内用量の投与で治療を行なうのが便利である。したがって、本発明の組成物を製造させる場合において、生理活性ペプチドの含有量は、たとえば製剤重量100%あたり0.005～30%、好ましくは0.01～20%、より好ましくは0.1～5.0%配合させるのが良い。また、本発明の組成物を構成するキャリアであるヒドロキシアパタイトの配合量は、たとえば製剤重量100%あたり70～99.995%、好ましくは80～99.99%、より好ましくは95～99.9%配合させることにより、良好な経鼻吸収が得られることが判明した。

【0013】本発明の生理活性ペプチド粉末組成物を得るには、キャリアであるヒドロキシアパタイトと生理活性ペプチドとを混合することにより得ることができる。例えばこの混合は、乳鉢による混合のように、圧力や剪断力を加えながら行なう。本発明の組成物の製造において使用するキャリアであるヒドロキシアパタイトの平均粒子径250 μ m以下、すなわち20～250 μ m、好ましくは、30～60 μ mであるのがよい。一方、生理活性ペプチドはできるだけ微粉末であることが好ましく、その平均粒子径は、通常20 μ m以下、好ましくは10 μ m以下である。かかる本発明の組成物を用いて鼻腔内投与生理活性ペプチド組成物とするには、例えば以下のようにして製造することができる。

【0014】すなわち、生理活性ペプチドとしてサケカ*

*ルシトニンあるいはエルカルシトニンを使用した場合、カルシトニンの有効量を、カルシトニンの安定化剤としてゼラチンを例えば1%およびアスパラギン酸を例えば0.1～0.5%、好ましくは0.38%程度含有するpH4.5～5.5の水溶液と混合しこの混合液を凍結乾燥する。次いで、この凍結乾燥粉末を、本発明のキャリアであるヒドロキシアパタイトとを順次2ないし3回程度に分けて、練合湿度55%程度にて練合し、目的とするキャリアに生理活性ペプチドが均質に付着結合した微粉末(鼻腔内投与組成物)を得る。かくして得られた鼻腔内投与組成物は、使用前(例えば、鼻腔内への投与前)の活性物質の損失を防止するため、low-greaseタイプのカプセルに充填をした後、適当な包装、好ましくは密閉包装とする。かかる密閉包装としては、ブリストア包装-アルミニウム包装を組み合わせるのが良い。この場合の全工程の湿度は、60%以下が望ましい。なお、他の生理活性ペプチド(例えばインシュリン)についても同様の処理を行なうことによりそれぞれ目的とする組成物とすることができる。

【0015】以下に、本発明の組成物の特異的効果を試験例にて示す。

【試験例】

試験例1：生理活性ペプチドとしてインシュリンを選び、その含有量としては2.4mg/動物(5インシュリン単位(IU)/動物)の組成物となる本発明の鼻腔内投与組成物を用いた。なお、キャリアとしての水酸化カルシウム(ヒドロキシアパタイト)は、その粒子径が30～60 μ mのものを使用した。雄性ニュージードラビットを1群6羽用い、上記の組成物を経鼻投与(単回)し、投与後0時間、15、30、60、120および180分における平均血糖値の低下を測定した。投与後0時間の血糖値を100%とし、各測定時における血糖値の低下を百分率で求めた。なお対象群として、インシュリン2IU/動物量の皮下注射を行い、投与後0時間、1、2、4、6時間後の血糖値の低下を同様測定した。その結果を表1にまとめた。

【0016】

【表1】

表1：血糖値の低下(%)

	経鼻投与後の測定時間(分)					
	0	15	30	60	120	180
本発明	100	105	66	67	84	96
	皮下投与後の測定時間(分)					
	0	60	120	240	360	
対 象	100	57	56	84		94

【0017】表中の結果から明かなように、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトの使用は、経鼻投与によりインシュリンの血中への吸収が優れ、その結果有意に血中グルコース（血糖値）を低下させていることが判明する。

【0018】試験例2：生理活性ペプチドとしてサケカルシトニンを選び、その含有量としては200MRC

(IU)/25mgの組成物となるように本発明の鼻腔内投与組成物を調製した。なお、キャリアとしてのヒド*

*ロキシアパタイトは、その粒子径が40～45 μ mのものを使用した。正常人男子3名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表2にまとめた。

【0019】

【表2】

表2：血中サケカルシトニン値

時間 (分)	血中サケカルシトニン値 (pg/ml)		
	被 験 者		
	No. 1	No. 2	No. 3
0	7以下	7以下	7以下
5	55.50	14.05	76.25
10	93.05	44.12	107.67
15	49.84	77.03	118.26
20	65.95	59.36	95.07
30	21.08	47.69	102.78
45	12.54	24.68	60.68
60	13.50	19.43	42.97
90	7.92	7以下	21.78
120	7以下	7以下	12.75
180	7以下	7以下	7以下

【0020】表中の結果から明かなように、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトの使用は、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが判明する。

【0021】試験例3：試験例2と同様の経鼻吸収用組成物を用い、試験を行なった。サケカルシトニンの含有量としては200MRC (IU)/25mgの組成物となるよう調製し、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトは、その粒子径が40～45 μ mのものを使用した。

正常人男子4名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表3にまとめた。

【0022】

【表3】

表3：血中サケカルシトニン値

時間(分)	血中サケカルシトニン値 (pg/ml)			
	被 験 者			
	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7
0	7以下	7以下	7以下	7以下
5	65.30	66.02	57.83	72.72
10	98.88	95.22	83.75	130.21
15	96.96	106.69	91.55	139.54
20	59.91	102.60	63.17	122.29
30	46.96	71.13	48.09	91.38
45	23.89	57.42	30.95	45.91
60	14.31	33.21	19.56	15.62
90	7以下	13.06	10.39	7以下
120	7以下	8.76	7以下	7以下
180	7以下	7以下	7以下	7以下

【0023】表中の結果から明らかなように、キャリアとしてのヒドロキシバタイトの使用は、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが理解できる。特に短時間のうちに最高血中濃度に達していることが判明し、その吸収性は良好なものである。

【0024】試験例4：キャリアに対する付着効果
本発明のキャリアであるヒドロキシバタイトに対する生理活性薬物の付着効果を検討した。生理活性薬物としては、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選択し、その付着効果をみた。ヒドロキシバタイト（平均粒子径：約40 μ m）200mgに、サケカルシトニン（5,200MRC（IU）/mg）の粉末（平均粒子径：約15 μ m）を加え、温度4℃にてメノウ乳鉢を使用して混合した。次に、このようにして得られた粉末混合物から、キャリア粒子に付着されなかったサケカルシトニンを分離、除去し、サケカルシトニンが付着した粉末混合物を得た。次いで、かくして得られた混合物について付着したサケカルシトニンの量を測定した。試験は、検体として2回行なった。測定は、各検体約10mgをガラスコルベンに精密に秤量し、1%ウシ血清アルブミン（BSA）含有0.1M酢酸溶液を10mg/100mlとなるように加え、サケカルシトニンRIA法にて測定した。その結果を表4に示す。

【0025】

【表4】

【0026】表中の結果より、本発明の経鼻吸収薬物用キャリアであるヒドロキシバタイトは、生理活性薬物である生理活性ペプチドを付着させる効果が高いことが判明する。

【0027】以下に本発明の組成物の例を示す。

粉末組成物1：サケカルシトニン（エルカルシトニンも同様に製造される）3mg/3,000～3,500MRCを1%ゼラチンおよび安定化剤として0.38%のアスパラギン酸を含有するpH4.5～5.5の水溶液に溶解し、凍結乾燥する。ついで、得られた凍結乾燥粉末品を、メノウ乳鉢を用いて、ヒドロキシバタイト200mgと10分間混合する。この混合物にヒドロキシバタイト300mgを加え、湿度55%にて20分間混合し、さらにヒドロキシバタイト497mgを加え、湿度55%にて30分間混合し、本発明の粉末組成物1,000mgを得た。なお、ヒドロキシバタイトの平均粒子径は、50 μ mであった。

【0028】粉末組成物2：インシュリンを200単位とし、メノウ乳鉢を用いて、ヒドロキシバタイト200mgと10分間混合する。この混合物にヒドロキシバタイト300mgを加え、湿度55%にて20分間混合し、さらにヒドロキシバタイト497mgを加え、湿度55%にて30分間混合し、本発明の粉末組成物

1,000mgを得た。この場合のヒドロキシアパタイトの平均粒子径も、50 μ mであった。

【0029】

【発明の効果】以上のように、本発明によれば、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドについて、経鼻投与により吸収性が良く、また刺激性のない製剤となる経鼻吸収薬物用キャリアが提供される。また、かかるキャリアを使用することにより、吸収性の良好な鼻腔*

*内投与組成物が提供される。特に、カルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを、特定のキャリアであるヒドロキシアパタイトに分散させた本発明の粉末組成物は、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、そのペプチド性体内吸収性が良く、有効な臨床的治療が可能であることが示唆される。したがって、その医療効果は多大なものである。

【表5】

表5：付着したサケカルシトニンの量

検 体 No. (キ ャ リ ヤ)	サケカルシトニン含有量	
	ng/mg	MRC/mg
No1: (ヒドロキシアパタイト)	1,780	9.79
No2: (ヒドロキシアパタイト)	2,590	14.2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A61K 38/28

38/23

47/16

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

J

A61K 37/30

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-165613

(43)Date of publication of application : 27.06.1995

(51)Int.Cl.

A61K 47/04
A61K 9/00
A61K 38/22
A61K 38/28
A61K 38/23
A61K 47/16

(21)Application number : 06-155456

(71)Applicant : DOT:KK

(22)Date of filing : 15.06.1994

(72)Inventor : YANAGAWA AKIRA

(30)Priority

Priority number : 05284423 Priority date : 19.10.1993 Priority country : JP

(54) CARRIER FOR NASAL ABSORPTION MEDICINE AND PHYSIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDE COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a carrier for a physiologically active peptide composition and to obtain a physiologically active peptide composition by uniformly dispersing, attaching and bonding a physiologically active peptide to the carrier.

CONSTITUTION: This carrier for nasal absorption medicine comprises a hydroxyapatite having $\leq 250\mu\text{m}$ average particle diameter. An effective dose of a physiologically active peptide is uniformly dispersed, attached and bonded to the carrier comprising the hydroxyapatite having $\leq 250\mu\text{m}$ average particle diameter to e.g. give an insulin composition. The composition is useful as a nasal administration powder composition.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]